



**HAL**  
open science

# Prise en charge chirurgicale des cancers de l'ovaire de stade avancé après chimiothérapie néoadjuvante : étude rétrospective comparant la prise en charge chirurgicale après 3 cycles ou plus

Maureen Cohen Bacry

## ► To cite this version:

Maureen Cohen Bacry. Prise en charge chirurgicale des cancers de l'ovaire de stade avancé après chimiothérapie néoadjuvante : étude rétrospective comparant la prise en charge chirurgicale après 3 cycles ou plus. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03422435

**HAL Id: dumas-03422435**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03422435>**

Submitted on 9 Nov 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2021

PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DES CANCERS DE L'OVAIRE DE STADE  
AVANCÉ APRÈS CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE – ÉTUDE RETROSPECTIVE  
COMPARANT LA PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE APRÈS 3 CYCLES OU PLUS

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

Par Mme Maureen COHEN BACRY

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 21/10/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Professeur Didier RIETHMULLER

Membres :

M. le Professeur Christophe POMEL (Directeur de thèse)

M. le Professeur Jean-Luc FAUCHERON

Mme le Docteur Anne Cécile PHILIPPE

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

## Remerciements,

A Monsieur le Professeur Pomel, pour avoir accepté de diriger ce travail.

Je n'oublierai jamais mon semestre de confinement au Centre Jean Perrin. Je suis extrêmement reconnaissante d'avoir été votre interne, et je vous remercie de m'avoir apportée de la confiance et de l'assurance.

A Monsieur le Professeur Riethmuller, pour avoir accepté de présider cette thèse, non obstétricale. Merci pour votre enseignement en obstétrique.

A Monsieur le Professeur Faucheron, pour avoir accepté de juger ce travail. Mon semestre de chirurgie dans votre service était un des meilleurs. Votre habileté chirurgicale n'a que peu d'égal. Merci de m'avoir soutenue dans mes projets universitaires et de publication. J'espère que nous aurons l'occasion de retravailler ensemble.

A Anne Cécile Philippe, chirurgienne hors pair, pour m'avoir encouragée dans mes projets, et m'avoir envoyée au Centre Jean Perrin (Auvergne Power !).

A Paul Vercherin, sans qui ce travail n'aurait pu être rédigé. Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité.

A Anne Laure Coston l'infatigable, merci pour ta pédagogie jusqu'au bout de la nuit, même lorsque l'on a très envie de retrouver sa chambre de garde.

A Virginie Guigue, imperturbable et impeccable à toute heure de la nuit. Merci de ta confiance.

A Camille Dunand Faure, pour ton humour, et ces nombreuses gardes passées ensembles.

A Veronique Equy, Catherine Thong Vanh, Thierry Michy, François Istasse, Juliette Bernard merci pour votre apprentissage et votre pédagogie.

A toute l'équipe de l'HCE, gynécologique, obstétricale et anesthésique. A Ana Rogé, Hélène Briffot, Dominique Riche, Edith Romain, Charlène Douron, Delphine Heimberger, pour mes débuts de votre côté du champ opératoire.

A mes premières internes, puis co-internes puis chefs, Cécile Goupil et Cécilia Ricard, qui m'ont donné envie de devenir gynécologue-obstétricienne. A Sophie Gobillot, avec qui j'ai appris et révisé toute l'obstétrique plusieurs fois.

A Anna Lamotte, pour m'avoir soutenue dans mes projets, et été une incroyable cointerne et assistante.

A Clémence Beyer, pour être spontanément, et dans toute situation, drôle et compétente, et d'avoir la capacité de dire tout ce que tu penses.

A Pierre Louis Forey, pour ta confiance et ta rigueur dans ton travail, mais aussi ton humour noir, ton avis sur tout, et ta passion culinaire.

Aux sages-femmes qui nous ont tout appris, Sandrine, Veronique, Agathe-the-power, Caroline, Sonia, Solenne, Virginie, Maud, Marion, Marie, Léa, Violaine, Coralie, Katia, Blandine, Elisabeth, Emina, Perrine ... et toutes les autres. Merci d'être là.

A l'équipe du Centre Jean Perrin, à Monsieur Le Bouëdec, Monsieur Gimbergues, Caroline Cornou, Chantal Emering. J'ai passé un semestre inoubliable, et j'ai tellement appris auprès de vous. A Fanny Sirodot et Arthur Bertrand, des assistants hors pair. A Fanny pour ta détermination, pour m'avoir donnée confiance, et pour m'avoir beaucoup appris. A Arthur pour m'avoir fait rire tous les jours, même quand ce n'était pas drôle. A Vita, Lulu, Claudia, Sarah, Manon, et toute l'équipe du bloc pour m'avoir accueillie les bras grands ouverts, et m'avoir fait tant aimer l'Auvergne. J'ai passé le meilleur des confinements à vos côtés.

A l'équipe d'Annecy, Monsieur Tardif, Sébastien Blanc, Jean Baptiste Guibert, Béatrice Rapp. Merci pour votre bienveillance et pour m'avoir guidée lors de mes premiers pas en chirurgie, avec la vue sur le Parmelan. A Benedicte Breton, Estelle Gay, Monsieur Bernardi, pour votre enseignement en obstétrique.

A mes co-internes, sans qui l'internat serait beaucoup moins sympa.

Elia, le rayon de soleil toujours de bonne humeur, et la personne sur qui l'on peut le plus compter. Je n'oublierai jamais notre bestsemester à Annecy, tout comme mon premier jour en salle avec toi, après ma formidable chute contre un poteau à vélo. Merci d'avoir été là. Clément, pour ton calme et ta sérénité, même être ton interne est agréable (c'est bon je l'ai dit je ne le redirai pas). A Marie et Claire, pour nos allers-retours Grenoble Chambéry à 6h56 pendant 5 mois. Merci de votre bonne humeur, votre soutien, vos conseils, et le plaisir de passer du temps avec vous.

A l'équipe du CHUGA -summer-body-2021, merci pour ce chouette semestre. Entre Sméagol, les cochons d'inde, les journées à 2 internes au lieu de 8, on ne s'est pas ennuyés.

A ma famille Auvergnate : Clémence, Charlotte et Aurélie. Merci pour notre symbiose complète. Je ne garde que de bons souvenirs. Clémence, la guerrière brillante triathlète drôle qui aime les lapins, et surtout qui oublie de s'écouter mais qui est toujours là pour les autres. J'ai hâte de te retrouver dans ton chalet en montagne à côté de chez moi. T'as cru t'es qui ? – Aurélie, toujours de bonne humeur et gentille, tellement d'ailleurs que tu n'étais pas crédible quand tu t'énervais – Charlotte, une belle personne donne une belle rencontre, tu es celle qui parle en employant toujours les bons mots (et avec leur bon orthographe). J'ai hâte de toutes vous retrouver covered in sunshine.

A l'équipe de chirurgie digestive, Léa, Kash, Adrian, Maxime, Pierre Louis, Thibaud, Facundo, Georgia, Julien, pour sûrement le meilleur des semestres à vos côtés. A Aline Bonne, pour ta rigueur en ce début d'assistantat, ta confiance, et nos premières émotions pour notre première garde. A Sandrine Barbois, de loin la plus drôle, merci pour mes premières cholécystectomies et ta gentillesse tout au long du semestre. A Nicolas Taton et Edouard Girard, qui ont m'ont fait moins craindre la chirurgie sus mésocolique. Merci pour votre rigueur, et votre pédagogie. A Pierre Yves Sage et Jean Luc Faucheron, pour m'avoir fait adorer la chirurgie colo-rectale. Merci pour votre compagnonnage.

A mes meilleures amies de toujours, Charlotte, Sarah, Héloïse et Marie. Des appareils dentaires en passant par la mèche surdimensionnée sur le côté, des mariages et des bébés, ce furent de belles années. Hâte de toutes se retrouver à la maison de retraite.

A Jean, pour avoir toujours été là. Je te promets de partager à jamais Clément.



Aux incroyables copains de l'Orgère, et à toutes ces éditions estivales passées et à venir.  
To Caroline Baldwin, my best friend in the whole entire world.

Aux copines de la faculté : Manon San'Chez, ma compagne de voyage, ma colocataire, ma cousine non officielle. Orion, merci pour ton sourire et ta détermination, et nos folles aventures sur des bateaux suédo-finlandais. Solenne, pour toutes tes attentions, nos footings sous toute condition. Anne Sophie, qui a eu la bonne idée de rester à Grenoble. Manon Senegas sans prononcer le S, notre maman toujours là pour nous. Alice, notre idole toujours bronzée. Maeva, qui a mis de l'ambiance toutes ces années. A Jules Felix, mon meilleur ami des premières années.

A Boston University où j'ai bien grandi. To Andrea : you are partly responsible of all this. Thank you for staying alive. To the girls of the 8th floor, Babcock street. To my Hispanic friends, and our late diners. Thank you for your friendship and support when I decided to turn to new horizons.

A la plus accueillante et bienveillante des belles-familles, merci pour votre gentillesse et votre soutien durant ces longues années médicales. A Pauline, merci d'apporter un peu d'art et de culture dans nos vies cartésiennes. Mathilde, on compte sur toi pour ouvrir une école de voile/kiné en Martinique.

A ma famille multi-continent, qui m'a appris à ne jamais faire comme les autres. A mon papa, qui m'a tant raconté et donné envie d'être médecin. (Et qui m'avait bien prévenue que j'allais en \*\*\*\*\*) A ma maman, qui a tout donné pour nous, et qui saute dans le premier avion, bateau, camion, canoé ou kayak, au moindre appel. A mes sœurs, les personnes les plus gentilles du monde. A mes grands-parents, pour vos belles histoires, votre tendresse, et toutes vos habitudes.

A Clément, merci pour cette jolie vie.

## Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>8</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>10</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>12</b>
Épidémiologie .....	12
Histologie .....	12
Facteurs de risque.....	13
<i>Microenvironnement tumoral - Système immunitaire</i> .....	13
Traitement .....	14
<b>Matériel et Méthodes</b> .....	<b>16</b>
Description de la population .....	16
Population - Caractéristiques cliniques et pathologiques .....	16
Analyse statistique.....	17
<b>Résultats</b> .....	<b>17</b>
La série .....	17
Description des résultats.....	20
<b>Discussion</b> .....	<b>23</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>26</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>27</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>32</b>

## Résumé

**Introduction** - Le cancer de l'ovaire est le cancer gynécologique le plus létal dans les pays développés. Le pronostic de ce cancer reste sombre, avec une survie globale à 5 ans de 45%, tous stades confondus. Dans 75% des cas, le diagnostic est réalisé à un stade tardif (Stade III-IV de la classification FIGO), faute de symptômes spécifiques au début de la maladie et de l'absence de moyen de dépistage efficace. Le traitement standard du cancer de l'ovaire est la chirurgie de cytoréduction suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine. Le but de la chirurgie de cytoréduction est une résection macroscopique complète de la maladie pour un résidu tumoral nul, facteur pronostic le plus important en termes d'impact sur la survie. Une alternative à la chirurgie première est cependant possible, pour les patientes présentant une maladie non extirpable d'emblée ou un état général ne permettant pas une prise en charge chirurgicale. Celle-ci consiste en une chirurgie qualifiée d'intervalles, c'est à dire après réalisation de chimiothérapie néoadjuvante. Cette prise en charge a fait l'objet de nombreuses études, et a démontré une diminution de la morbidité opératoire en cas de chirurgie d'intervalles par rapport à la chirurgie première. Classiquement, 3 cures de chimiothérapie sont administrées. Cependant, le nombre de cures et le moment optimal pour la réalisation de la chirurgie d'intervalles font débat, et il n'existe à ce jour pas de consensus.

**Matériel et méthodes** – Nous avons mené une étude rétrospective, unicentrique, évaluant la prise en charge de patientes présentant un cancer de l'ovaire de stade avancé (FIGO III-IV), prise en charge par chirurgie d'intervalles après chimiothérapie néoadjuvante. Nous comparons deux groupes, l'un dans lequel les patientes ont bénéficié de 3 cures ou moins de chimiothérapie, et l'autre groupe plus de 3 cures. L'objectif principal évalue la survie globale et sans récurrence. Les objectifs secondaires portent sur le taux de résection complète, et la morbidité opératoire.

**Résultats** - 140 patientes ont bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction d'intervalles après chimiothérapie néoadjuvante. Parmi ces patientes, 45 ont bénéficié de  $\leq 3$  cycles de chimiothérapie (groupe 1) et 95 patientes de  $> 3$  cycles (groupe 2). Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie entre les deux groupes. La moyenne de survie globale était de 58,4 mois pour le groupe 1 et 58,3 mois pour le groupe 2 (p.value = 0,56). La moyenne de survie sans récurrence était de 30,5 mois pour le groupe 1 et 23,8 mois pour le groupe 2. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (p=0,56). La morbidité opératoire était moindre dans le groupe 2. Plus de pelvectomies postérieures étaient réalisées dans le groupe 1 (33,3%) que dans le groupe 2 (14,7%) avec une différence

statistiquement significative ( $p=0,01$ ). Il n'y avait pas de différence sur l'obtention d'une résection complète pendant la chirurgie d'intervalle entre les deux groupes ( $p=0.09$ ).

**Conclusion** - La chirurgie de cytoréduction est une chirurgie lourde et invasive, et n'est pas toujours réalisable en première intention du fait de l'état général des patientes ou de l'étendue de la maladie. La chimiothérapie néoadjuvante est une alternative communément acceptée pour la prise en charge de ces patientes, avant la réalisation d'une chirurgie de cytoréduction dite intervallaire. Le nombre de cycles de chimiothérapie à administrer fait débat, et semble ne pas avoir d'impact significatif en termes de survie globale et de survie sans progression. Cependant, la morbidité opératoire est significativement diminuée par l'administration supplémentaire de cycles de chimiothérapie. L'étude CHRONO, essai de phase III en cours, comparant la chirurgie d'intervalle après 3 ou 6 cures devrait permettre de répondre à cette question.

# Abstract

**Introduction** – Ovarian cancer is the most lethal gynecological cancer in developed countries. Survival rates for ovarian cancer have changed modestly for decades, and remain at 45 % 5 years after diagnosis. About 75% of the diagnosis are made at Stage III or IV of the FIGO classification, due to the lack of specific symptoms at the onset of the disease and the absence of effective screening.

The standard of care for ovarian cancer has been primary debulking surgery followed by platinum-based chemotherapy. The goal of surgery is the complete resection of all macroscopic disease, which has proved to be the most independent prognosis factor for survival in the management of ovarian cancer. For patients presenting a disease not suitable for primary surgery due to a high tumoral load or a patient in poor condition, an alternative is possible, consisting of an interval surgery after administration of neoadjuvant chemotherapy. This management has been discussed in numerous studies, and has proved to reduce surgical morbidities in case of interval surgery compared to primary surgery. Classically, 3 cycles of chemotherapy are realized. However, the number of cycles and the optimal moment for surgery is still questionable, and there is today no existing consensus.

**Material and Methods** – We conducted a retrospective study, in a referral center, evaluating the management of patients diagnosed with advanced ovarian cancer (FIGO IIC-IV) benefiting of interval surgery after neoadjuvant chemotherapy. We compared two groups, one in which patients underwent 3 cycles of chemotherapy before surgery, and a second group in which patients underwent more than 3 cycles. The main objective of this study was to evaluate overall survival and progression-free survival. Secondary objectives regarded surgical morbidity and extent of cytoreduction.

**Results** – 140 patients underwent interval surgery after neoadjuvant chemotherapy. Among these patients, 45 patients underwent of 3 or less cycles (group 1) and 95 patients of more than 3 cycles (group 2). There was no statistical difference for overall and progression free survival. The mean overall survival was 58,4 months for group 1 and 58,3 for group 2 (p.value = 0,56). The mean progression free survival was 30,5 months for group 1 and 23,8 months for group 2. There was no statistical difference between the two groups (p.value = 0,56). Surgical morbidity was lesser in group 2. More posterior pelvicectomies were realized in group 1 (33,3%) compared to group 2 (14,7%) with a statistically significant difference (p=0,01). There was no difference regarding complete macroscopic difference during the surgery between the 2 groups (p=0,09).

**Conclusion** – Debulking surgery is an invasive and heavy procedure and is not always possible in first intent due to patient status or to the extent of the disease. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery is an accepted alternative for these patients. The number of administered cycles is questionable, and does not seem to have a significant impact on overall survival and progression free survival. However, surgical morbidity is significantly reduced by increased cycles of chemotherapy. The CHRONO study, phase III randomized trial currently

recruiting, comparing interval surgery after 3 or 6 cycles should enable us to answer this question.

# Introduction

## Épidémiologie

Le cancer de l'ovaire est le cancer gynécologique le plus létal dans les pays développés(1). A l'échelle mondiale, il est responsable de 150 000 décès pour environ 200 000 nouveaux cas par an(2). En France, le cancer de l'ovaire touche environ 5000 nouvelles patientes par an, avec un âge moyen au diagnostic de 68 ans(3). Les 3479 décès recensés pour l'année 2018 en font la 4<sup>e</sup> cause de mortalité par cancer(3).

Il existe plusieurs types histologiques de cancer de l'ovaire. La grande majorité (95%) des cancers sont de type épithélial dont l'origine n'est pas limitée à l'ovaire avec un développement possible à partir des trompes ou du péritoine.

Les prédispositions génétiques sont maintenant bien reconnues, et sont retrouvées chez environ 15% des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.

Le pronostic du cancer de l'ovaire reste sombre avec une survie globale à 5 ans de 45%, tous stades confondus(2). Ces chiffres sont expliqués par un diagnostic tardif, faute de symptômes spécifiques au début de la maladie, et de l'absence de dépistage efficace. En effet, 75% des diagnostics de cancer de l'ovaire sont fait à un stade avancé (IIIC ou IV de la classification de la Fédération internationale de gynécologie obstétrique - FIGO). Les patientes présentant un stade IIIC-IV de la maladie ont une survie globale à 5 ans inférieure à 20%(4).

## Histologie

Parmi les cancers épithéliaux de l'ovaire (95%), il existe plusieurs sous types histologiques : séreux, endométrioïdes, mucineux, cellules claires. Parmi ces sous types histologiques, le cancer épithélial séreux de haut grade (HGSC) est le plus fréquemment diagnostiqué(5). La portion distale des trompes de Fallope a été identifiée comme site précurseur des cancers épithéliaux de type séreux(6–8). En effet, lors de la réalisation d'annexectomie bilatérale prophylactique chez les patientes présentant une mutation à haut risque, il a été mis en évidence des carcinomes intraépithéliaux tubaires séreux ; ces mêmes lésions ont été retrouvées chez des patientes présentant des cancers de l'ovaire de stade avancé(9).

Enfin, les 5% restant sont représentés par les tumeurs rares de l'ovaire : tumeurs germinales, tumeurs du stoma et des cordons sexuels, tumeurs borderlines, et carcinosarcomes.

## Facteurs de risque

### *Génétique*

La prédisposition génétique est le principal facteur de risque de cancer de l'ovaire. Des mutations somatiques ou constitutionnelles des gènes de réparation de l'ADN ont été identifiées dans près d'un tiers des cancers de l'ovaire de type séreux et non séreux(10). Les gènes les plus étudiés et connus concernent notamment les gènes BRCA1 et BRCA2, retrouvés dans 17% des cas des cancer de l'ovaire(11). D'autres facteurs héréditaires comme le Syndrome de Lynch peuvent augmenter le risque de développer un cancer de l'ovaire, typiquement chez des femmes à un âge plus jeune, 48ans, que l'âge moyen de diagnostic de cancer des ovaires qui est de 68 ans(12). D'autres mutations génétiques impliquées dans la réparation de l'ADN sont à risque de développer un cancer de l'ovaire, notamment, et de façon non exhaustive, les gènes RAD51, ATM, TP53.

Si ces gènes sont effectivement impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN, les mécanismes exacts conduisant au développement d'un cancer associés à ces mutations génétiques ne sont pas précisément connus.

### *Facteurs hormonaux*

Le cancer de l'ovaire n'est pas un cancer hormono-dépendant. Néanmoins, certaines interactions hormonales ont été rapportées.

L'utilisation prolongée d'une contraception orale oestro-progestative est associée à une diminution du risque de développer un cancer de l'ovaire dans de larges études de cohorte(13,14). Une ménarche précoce, une ménopause tardive et la nulliparité sont des facteurs de risque de cancer de l'ovaire(15).

### *Microenvironnement tumoral - Système immunitaire*

L'angiogénèse a un rôle crucial dans la croissance du cancer de l'ovaire, promouvant la croissance tumorale et le développement de métastases à distance. Les facteurs de croissance (vascular endothelial growth factor ou VEGF) est le facteur pro-angiogénique le plus étudié dans le cancer de l'ovaire, et notamment la cible de certaines thérapies comme le Bevacizumab(16). Le rôle du système immunitaire dans la pathogénèse du cancer de l'ovaire de type épithélial est un domaine de recherche et l'immunothérapie devrait dans les prochaines années faire partie intégrante du traitement de ce cancer(17).



### Autres facteurs

La salpingectomie bilatérale, la ligature tubaire, et l'hystérectomie sont des facteurs associés à une diminution du risque de développer un cancer de l'ovaire(18). L'endométriome a été associée au développement de cancers séreux de bas grade, endométiomes et de type cellules claires(15).

### Traitement

Le traitement standard des cancers de l'ovaire est la chirurgie de cytoréduction (chirurgie de « debulking ») suivie d'une chimiothérapie à base de sel de platines. La chirurgie de cytoréduction est définie par une résection totale des lésions malignes, incluant au minimum : une hystérectomie avec annexectomie bilatérale, omentectomie, appendicectomie, péritonectomie. La résection macroscopique complète lors de la chirurgie de cytoréduction est le facteur pronostic le plus important sur la survie des cancers de l'ovaire de stade avancé(19–24). Malgré une chimiosensibilité initiale, 75% des patientes présenteront une récurrence de la maladie dans les 12 à 18 mois.

Dans les années 1990, des patientes qui avaient bénéficié d'une chirurgie première qualifiée de sub-optimale (lésions résiduelles > 1cm) ont bénéficié d'une seconde chirurgie après chimiothérapie adjuvante. Dans cet essai, la chirurgie de cytoréduction secondaire améliorait significativement la survie(25). De là, s'est développé le concept de chirurgie d'intervalles chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire de stade avancé non éligible à une chirurgie première.

La chirurgie d'intervalles est définie comme la chirurgie de cytoréduction après administration d'une chimiothérapie néoadjuvante. L'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante avant la réalisation d'une chirurgie est de réduire la masse tumorale afin de permettre une résection macroscopique complète, et surtout, de diminuer la morbidité opératoire(26,27).

La chirurgie d'intervalles est acceptée dans les cancers ovariens de stade avancés ne semblant pas résécables de façon optimale : stade FIGO IV, charge tumorale très diffuse, patients en mauvais état général(28,29).

Plusieurs essais évaluant la survie globale ont comparé la chirurgie première et la chirurgie d'intervalle dans la prise en charge des cancers de l'ovaire. Parmi ceux-ci, deux essais randomisés de non infériorité de phase 3 (EORTC (28) et CHORUS (30) ) évaluant des cancers de l'ovaire de stade IIIc et IV, ont montré des taux similaires en termes de survie globale et sans progression entre les patientes prise en charge par chirurgie première versus chirurgie d'intervalle. Ces deux essais avaient par ailleurs rapporté une réduction significative de la morbidité opératoire dans les groupes chirurgie d'intervalle(28,30).

Un troisième essai similaire en 2018 a été mené par le JCOG, lequel n'a pas pu démontrer la non infériorité de la chirurgie d'intervalle par rapport à la chirurgie première(31). Comme le choix entre chirurgie première et chimiothérapie néo adjuvante a fait l'objet de controverse, la SGO (Society of Gynecologic Oncology) et l'ASCO (American Society of Clinical Oncology ) ont établi en 2016 des recommandations. Les patientes présentant un profil préopératoire à risque ou présentant une maladie diffuse rendant peu probable une chirurgie de cytoréduction sans résidu macroscopique doivent recevoir une chimiothérapie néoadjuvante. La chirurgie première reste préférable si une chirurgie de cytoréduction complète est probable avec une morbidité acceptable(29).

Pour les patientes recevant une chimiothérapie néoadjuvante, le nombre de cures à administrer avant la chirurgie d'intervalle pour obtenir les meilleurs résultats en termes de survie globale n'est à ce jour pas déterminé. Dans les recommandations internationales, le nombre de trois cycles est souvent cité, mais en réalité les pratiques sont hétérogènes et de nombreuses équipes réalisent plus de trois cures.

Dans une méta-analyse, Bristow and Chi ont montré que chaque cycle supplémentaire de chimiothérapie néoadjuvante entre 3 et 6 cycles était associé avec une diminution de 4 mois de survie globale. A l'instar, Colombo et al. ont montré dans une étude rétrospective que les patients recevant plus de 4 cycles de chimiothérapie néoadjuvante avant la chirurgie d'intervalle avaient une moins bonne survie que les patientes bénéficiant de moins de 4 cycles, même en cas de chirurgie de cytoréduction complète(32).

A l'inverse, dans une autre étude rétrospective Akladios et al. ont montré que chez les patientes non éligibles à une chirurgie première, un nombre plus élevé de cycles de chimiothérapie avant la chirurgie d'intervalle n'était pas associé à une diminution de la survie(33). De plus, Stoeckle a décrit de meilleurs taux de résection macroscopique complète en cas de chirurgie d'intervalle plus tardive (> 6 cycles)(34).

Ainsi, le nombre de cycles de chimiothérapie néoadjuvante optimal avant chirurgie d'intervalle pose toujours question.

Le but de cette étude est de comparer deux groupes de patientes présentant un cancer de l'ovaire de stade avancé bénéficiant d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie d'intervalle après 3 cycles de chimiothérapie et celles bénéficiant de plus de 3 cycles. Le critère de jugement principal est la survie globale. Les objectifs secondaires concerneront la survie sans progression, la morbidité opératoire, et les taux de résection macroscopique complète.

## Matériel et Méthodes

### Description de la population

Nous avons conduit une étude observationnelle descriptive rétrospective, monocentrique, au sein du centre anti-cancer Jean Perrin à Clermont Ferrand.

Cette étude a été signalé au CNIL. Le protocole de l'étude a été approuvé par *l'institution* et était conforme aux chartes éthiques de la loi française et à la Déclaration d'Helsinki de 2008.

Nous avons analysé les données médicales de toutes les patientes du Centre ayant fait l'objet d'un diagnostic de cancer de l'ovaire entre 1997 et 2017. Les patientes incluses appartenaient à la cohorte ESME OVAIRE, pour laquelle elles avaient donné leur consentement quant à l'utilisation de leurs données médicales.

### Population - Caractéristiques cliniques et pathologiques

Les patientes éligibles étaient celles présentant un diagnostic confirmé de cancer de l'ovaire de stade avancé prises en charge par chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie de cytoréduction d'intervalle. Les données cliniques et pathologiques ont été collectées de façon rétrospective sur dossier. Les caractéristiques suivantes ont été retenues pour chaque patiente : âge au diagnostic, status OMS, taux de CA125 initial et préopératoire, type histologique et grade, stade FIGO; caractéristiques chirurgicales : date de la chirurgie, nombre de cycles de chimiothérapie néoadjuvante, gestes opératoires réalisés. Les

procédures chirurgicales incluait une laparotomie avec la réalisation d'une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, omentectomie, curages pelviens et lomboaortiques si réalisés, la résection complète de toute lésion de carcinose visualisée incluant les résections digestives et/ou diaphragmatiques. Le résidu tumoral était noté à la fin de chaque compte rendu opératoire. Les complications per et post-opératoires étaient reportées en utilisant l'échelle de Clavien-Dindo.

Les traitements systémiques étaient aussi relevés (thérapie adjuvante par Bevacizumab).

Les patientes exclues étaient celles bénéficiant d'une procédure par laparoscopie ; les patientes non éligibles à une chirurgie après 6 cycles de chimiothérapie ; les patientes perdues de vue. Les patientes étaient suivies jusqu'au 30 Avril 2021, ou jusqu'à leur décès. La survie globale était définie comme la durée en mois entre la chirurgie et le décès de toute cause. La survie sans progression était définie comme la durée en mois entre la chirurgie et la récurrence de la maladie.

## Analyse statistique

Une analyse descriptive de tous les patientes incluses a été réalisée. Les caractéristiques des patientes en fonction de leur nombre de cycles chimiothérapie ont été comparées par l'utilisation d'un test de Student pour les variables quantitatives et par un test du Chi2 pour les variables qualitatives. Les courbes de survie ont été construites par la méthode de Kaplan-Meier. Des analyses en multivariées pour la survie globale et la survie sans progression ont été réalisées en utilisant le modèle de Cox. Des tests bilatéraux ont été réalisés. La p.value pour la significativité était fixée à 0,05.

# Résultats

## La série

Cent cinquante-cinq patientes ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante pour un cancer de l'ovaire de stade avancé, stade FIGO IIIC et IV. Quinze patientes ont été exclues : deux patientes n'ont pas pu bénéficier d'une chirurgie d'intervalle ; 8 patientes ont bénéficié d'une chirurgie par laparoscopie ; 5 ont été perdues de vue. Le flow chart est présenté dans la figure 1.

Enfin, 140 patientes ont eu une chirurgie de cytoréduction d'intervalle après chimiothérapie néoadjuvante. Parmi ces patientes, 45 ont reçu de  $\leq 3$  cycles de chimiothérapie (groupe 1) et 95 patientes de  $> 3$  cycles (groupe 2). L'âge moyen des patientes était de 62,6 ans (SD 10,4), sans différence statistiquement significative entre les deux groupes. Concernant les caractéristiques des populations, nous avons trouvé des différences statistiquement significatives sur le stade FIGO : il y avait plus de patientes de stade FIGO III dans le groupe 1 et plus de patientes stade FIGO IV dans le groupe 2 (p. value = 0,02 et 0,02 respectivement).

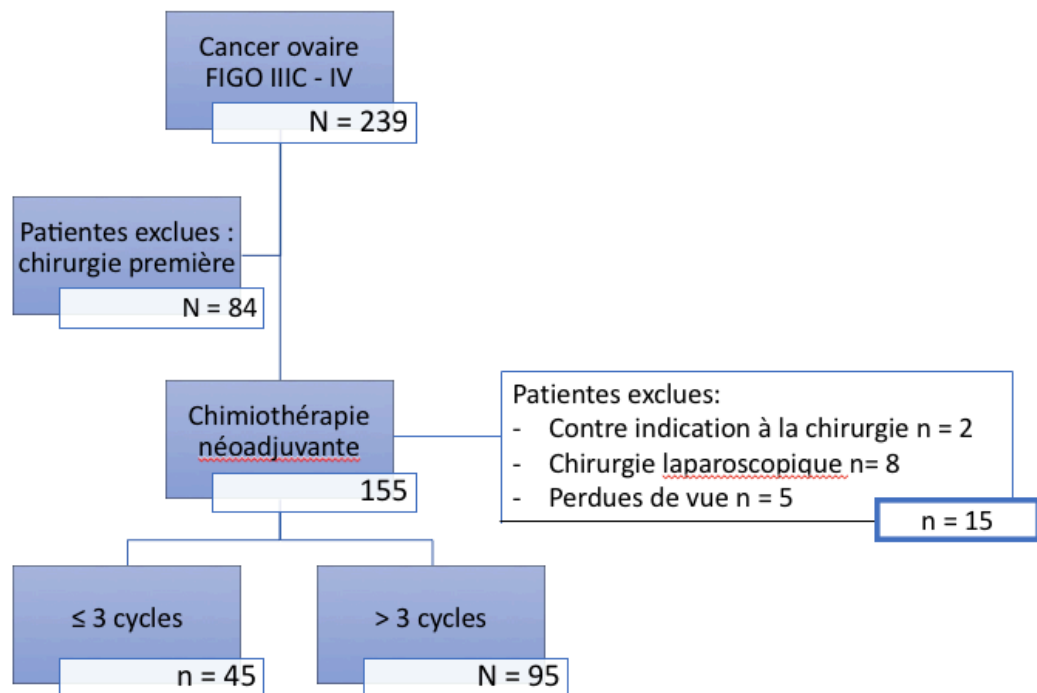


Figure 1 – Flow Chart

Les autres caractéristiques des patients ainsi que les caractéristiques tumorales étaient équilibrées sans différences statistiquement significative. Les caractéristiques des deux groupes sont représentées dans le tableau 1.

	<b>NAC ≤ 3</b> <b>Groupe 1</b>	<b>NAC &gt; 3</b> <b>Groupe 2</b>	<i>p-value</i>
Nombre de patientes	45	95	
Age (moyen ±SD)	60,1 (± 14)	64,0 (± 0,7)	0.41
<u>Status OMS</u>			
0	26 (57,7%)	45 (47,3%)	0.24
1	15 (33,3%)	40 (42,1%)	0.98
2	4 (8,8%)	6 (6,3%)	0.58
3	0 (0%)	1 (1,05%)	0.48
Taux CA 125 (moyenne ± SD)	1076 (±136,4)	1523,7 (± 700)	<b>0.04</b>
Données manquantes (%)	11 (24%)	28 (29%)	
<u>STADE FIGO</u>			
III	40 (88,8%)	61 (64,2%)	<b>0.02</b>
IV	5 (11,1%)	34 (35,7%)	<b>0.02</b>
IV Ganglionnaire	2 (40%)	4(11,7%)	
IV Pleural	3 (60%)	20 (58,8%)	
IV Métastatique	0 (0%)	2(1,2%)	
Données manquantes	0 (0%)	8 (23%)	
<u>HISTOLOGIE</u>			
Séreux	44 (97,8%)	82 (86,3%)	<b>0.03</b>
Endométrioïde	1 (1,2%)	3 (3,1%)	0.75
Cellules claires	0	1 (1,0%)	
Mucineux	0	1 (1,0%)	
Autre	0	5 (5,2%)	
<u>GRADE</u>			
Bas grade	3 (6,6%)	10 (10,5%)	
Haut grade	32 (71,1%)	56 (58,9%)	
Données manquantes	10 (22,2%)	29 (30,5%)	
Bevacizumab	10 (22,2 %)	16 (16,8 %)	0.21

Tableau 1 – Caractéristiques de la population

*NAC : NeoAdjuvant chemotherapy – SD : Standard deviation (écart-type) – Stade FIGO selon la classification 2017*

*Cancer de l’ovaire cf annexes -*

## Description des résultats

Les résultats sont représentés dans le tableau 2.

La moyenne de survie globale était de 58,4 mois pour le groupe 1 et 58,3 mois pour le groupe 2 (p.value = 0.56)

La moyenne de survie sans récurrence était de 30,5 mois pour le groupe 1 et 23,8 mois pour le groupe 2. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (p=0.56).

Les courbes de survie globale et survie sans progression sont présentées dans les figures 1 et 2.

Il n'y avait pas de différence significative en termes de taux de résection complète (R0) entre les deux groupes : 88,8% dans le groupe 1 et 76,8% dans le groupe 2 (p=0.09). Concernant la chirurgie, il n'y avait pas de différence sur la présence de carcinose sus-mésocolique entre les deux groupes, 55,5% et 46,3 % respectivement (p=0.30).

Il y avait plus de gestes diaphragmatiques (résection ou stripping) dans le groupe 1 (33,3%) que dans le groupe 2 (25,2%) sans différence statistiquement significative (p=0.32). Plus de pelvectomies postérieures étaient réalisées dans le groupe 1 que dans le groupe 2 avec respectivement 33% et 14,7% (p=0.01). Il n'y avait pas de différence sur la réalisation ou non des curages pelviens et lomboaortiques. On rapporte 1 complication de grade III selon l'échelle de Clavien-Dindo dans le groupe 1 et 4 dans le groupe 2.

	<i>NAC ≤ 3</i>		<i>NAC &gt; 3</i>		p.value
	N	%	N	%	
Décès	29	64,4	68	71,5	0.39
Survie globale (mois)	58,4	-	58,3	-	0.56
Rémission	6	13,3	6	6,3	0.16
Progression sans récurrence (mois)	30,5	-	23,8	-	0.56
Récurrence précoce <6 mois	8	17,7	20	21	-
Grade de résection					
RO	40	88,8	73	76,8	0.09
R1	1	2,2	9	9,4	0.11
R2	1	2,2	4	4,2	0.55
Données chirurgicales					
Atteinte sus-mésocolique	25	55,5	44	46,3	0.30
Résection digestive	20	44,4	28	29,4	0.08
Pelvectomie postérieure	15	33,3	14	14,7	<b>0.01</b>
Résection diaphragmatique	15	33,3	24	25,2	0.32
Curages	28	62,2	46	48,4	0.12
Complication grade III (Clavien Dindo) à 30 jours	1	2,2	4	4,2%	-
Données manquantes	3	6,6	9	9,4	-

Tableau 2 – Résultats



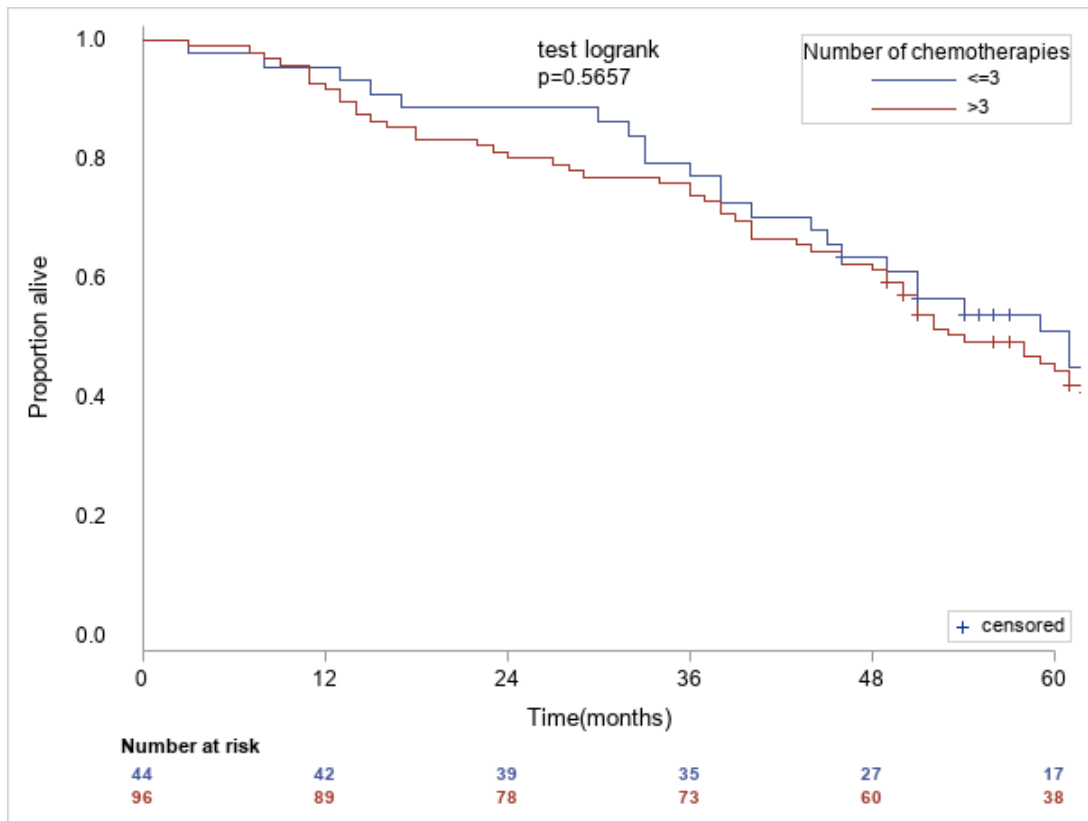


Figure 2 – Courbe de survie globale chez les patientes présentant un cancer de l’ovaire de stade avancé selon le nombre de cycles de chimiothérapie ( $\leq 3$  cycles ou  $>$ cycles)

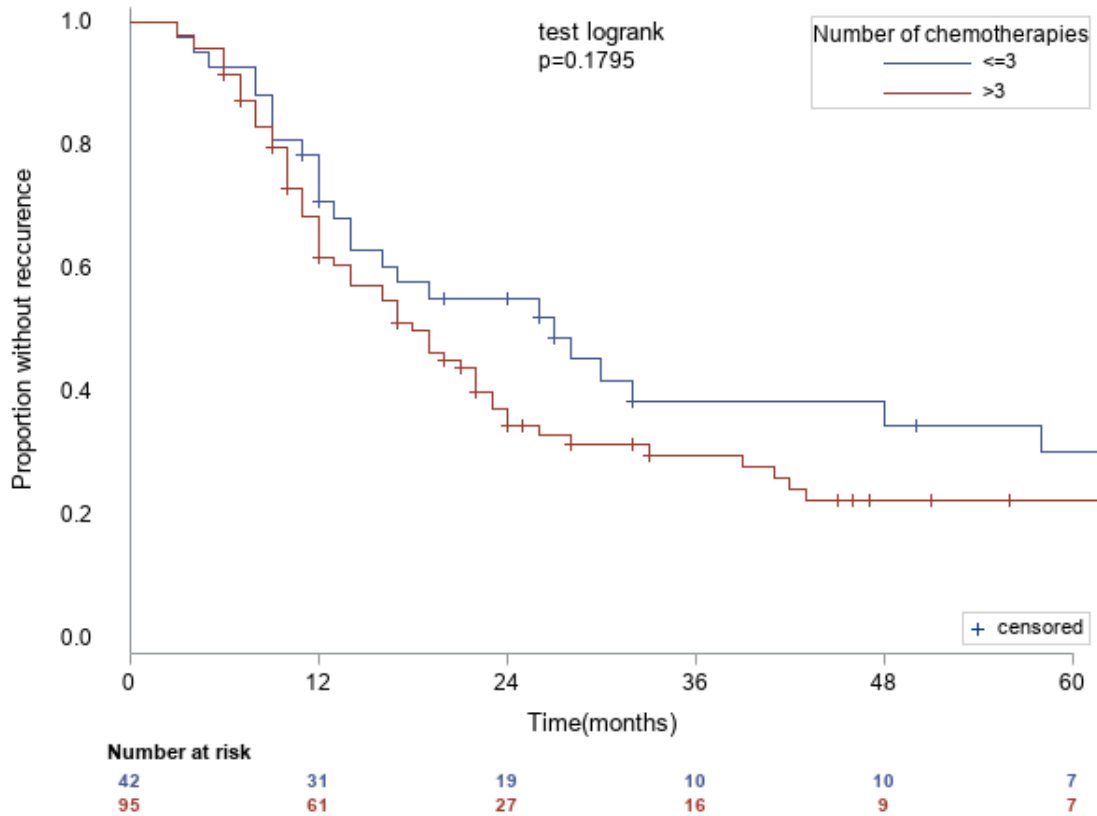


Figure 3 – Courbe de survie sans progression chez les patientes présentant un cancer de l’ovaire de stade avancé selon le nombre de cycles de chimiothérapie ( $\leq 3$  cycles ou  $>$  3 cycles)

## Discussion

L'objectif principal de la chirurgie dans la prise en charge du cancer de l'ovaire est d'obtenir une cytoréduction complète définie par l'absence de reliquat tumoral macroscopiquement visible. Il s'agit en effet du facteur pronostic le plus important en termes d'impact sur la survie globale(28,35,36).

Si cette chirurgie n'est pas réalisable en première intention (du fait d'une maladie non résécable ou d'une patiente non éligible à une chirurgie lourde), l'alternative consiste en une chirurgie d'intervalle après chimiothérapie néoadjuvante.

Deux essais randomisés comparant la chirurgie première et la chirurgie intervallaire chez les patiente présentant un cancer de l'ovaire de stade avancé ont démontré une diminution de la morbidité péri-opératoire ainsi qu'une meilleure qualité de vie chez les patientes traitées par chirurgie d'intervalle(26,27). Cependant, en termes de survie globale et de survie sans récurrence, il est difficile de démontrer l'avantage de la prise en charge par chirurgie intervallaire par rapport à une chirurgie première. Si l'on considère les référentiels français(37), l'algorithme actuel de la prise en charge de cancers de stade III et IV de la classification FIGO, le choix entre chirurgie première ou chirurgie intervallaire repose sur l'évaluation clinique de la patiente et l'évaluation de l'étendue de la maladie par des scores coelioscopiques (Score de Makar et de Fagotti-cf Annexes). Si le choix s'oriente vers une chirurgie intervallaire, il est proposé la réalisation de 3 à 4 cycles de chimiothérapie puis une réévaluation radiologique et/ou coelioscopique avant chirurgie intervallaire. Cependant, si la maladie est toujours étendue et/ou que la patiente est en mauvais état général, il n'existe pas de recommandations officielles sur la conduite à tenir.

Dans ce contexte, les études ont montré des résultats discordants. Pour certains auteurs, un plus grand nombre de cycles de chimiothérapie réalisés avant la chirurgie n'altère pas la survie globale et permet d'obtenir une résection macroscopiquement complète dans un plus grand nombre de cas(34). D'autres auteurs au contraire, ont montré une corrélation négative entre la survie et le nombre de cycles de chimiothérapie administrés(32). Dans une étude multicentrique récente, Plett et al. soutiennent l'abstention de chirurgie après plus de 5 cycles de chimiothérapie sauf pour les patientes avec une chance élevée de cytoréduction

complète(38). Le nombre de cycles de chimiothérapie ainsi que le moment idéal pour la chirurgie d'intervalle reste malgré tout controversé.

Dans notre étude, il n'existe pas de différence statistiquement significative en termes de survie globale ou de survie sans récurrence entre les patientes ayant reçu  $\leq 3$  cycles ou  $> 3$  cycles de chimiothérapie néoadjuvante.

D'un point de vue moléculaire, l'absence de chirurgie initiale et les cycles répétés de chimiothérapie pourraient mener à la sélection de cellules tumorales résistantes(39,40). Rauh-Hain et al. suggèrent que la chirurgie d'intervalle augmente le risque de développer une platino-résistance comparée à la chirurgie première (35). Bogani et al. ont décrit une corrélation entre le nombre de cycles de chimiothérapie néoadjuvante et la récurrence platino-résistante(41). Petrillo et al. ont montré d'après une série de 322 patientes, que la réponse anatomopathologique complète après chimiothérapie néoadjuvante est un phénomène rare (6% des cas) survenant préférentiellement après 3 à 4 cycles de chimiothérapie par rapport aux patientes ayant bénéficié de 6 cycles. Les auteurs concluent donc que la réduction de la charge tumorale a lieu plutôt à l'induction de la chimiothérapie(42). A l'inverse, des auteurs ont décrit que la présence de facteurs pro-apoptotiques dans des spécimens tumoraux serait plus active après 5 cycles que 3 cycles, en faveur d'une chirurgie d'intervalle plus tardive(43). Miranda et al. ont montré des taux de réponse anatomopathologique complète chez 20% des patientes bénéficiant d'une prise en charge par chirurgie d'intervalle après 6 cures de chimiothérapie néoadjuvante(44).

L'interprétation de ces données est complexe. De façon générale, les patientes recevant une chimiothérapie adjuvante et à fortiori de plus de cycles de chimiothérapie avant chirurgie ont des facteurs pronostics plus défavorables, un moins bon état général, une maladie plus avancée au diagnostic, ou des tumeurs plus chimio-résistantes.

Si le moment optimal pour la chirurgie ne fait pas consensus et ne semble pas impacter la survie, nos résultats montrent une diminution de la morbidité chirurgicale en cas de chirurgie  $> 3$  cycles, en accord avec les données de la littérature. Effectivement, dans le groupe 2, on note une moindre réalisation de pelvectomie et/ou de geste chirurgical diaphragmatique, pour un taux équivalent de résection complète dans les deux groupes. Dans les analyses en sous-groupe, il n'y a pas d'impact significatif sur la survie en fonction

de la réalisation ou non des curages. Ceci est concordant avec les dernières données de la littérature suggérant que la réalisation des curages n'a pas d'impact sur la survie globale dans la prise en charge du cancer de l'ovaire de stade avancé.(45)

L'étude CHRONO(46) (Chirurgie Retardée pour cancer de l'Ovaire après chimiothérapie NéOadjuvante) actuellement en cours de recrutement est un essai de phase III prospectif et randomisé, pluricentrique, évaluant la chirurgie d'intervalle après 3 ou 6 cycles de chimiothérapie néoadjuvante. Le critère de jugement principal est un critère composite évaluant la qualité de vie et le taux de réponse pathologique complète. Cette étude devrait pouvoir conclure quant à la meilleure stratégie pour la prise en charge des cancers avancés de l'ovaire en évaluant le moment le plus adapté pour la réalisation de la chirurgie d'intervalle.

Les limites de cette étude incluent les biais inhérents associés à sa nature rétrospective. Le fait que l'étude soit monocentrique limite la validité externe de nos résultats. De plus, si les schémas de chimiothérapie post opératoire étaient à base de sel de platines et de taxanes, les schémas réellement administrés pouvaient varier au cours du traitement. De façon volontaire, l'utilisation des inhibiteurs de PARP n'était pas rapportée car pour de nombreuses patientes cette thérapie était encore utilisée dans le cadre d'essais thérapeutiques en double aveugle.

La complexité de la prise en charge des patientes présentant un cancer de l'ovaire de stade avancé nécessite de considérer la patiente dans sa globalité. La balance entre une faible morbidité et une amélioration de la survie globale est complexe. Peu de données sont disponibles sur l'analyse de l'effet combiné de ces variables. Une chirurgie moins agressive risque de mener à un résidu tumoral non nul, et donc une diminution de la survie globale. La résection complète reste le facteur pronostic impactant le plus la survie globale et la survie sans récurrence dans la prise en charge du cancer de l'ovaire de stade avancé. Le risque de complications périopératoires est d'autant plus important chez les patientes à haut risque. La stratification du risque devrait être utilisée pour organiser la prise en charge périopératoire de ces patientes, afin de décider du plan de traitement le plus optimal(47).

D'où l'importance de la prise en charge d'une patiente présentant un cancer de l'ovaire au sein d'une équipe pluridisciplinaire dans un centre expert. A partir de ces efforts, et d'autres,

il est possible d'évoluer d'une sélection empirique des patientes à une approche plus individualisée de la prise en charge des patientes présentant un cancer de l'ovaire de stade avancé.

## Conclusion

Le cancer de l'ovaire est dans 75% des cas diagnostiqué à un stade tardif. La chirurgie de cytoréduction est une chirurgie lourde et invasive, et n'est pas toujours réalisable en première intention du fait de l'état général des patientes ou de l'étendue de la maladie. La chimiothérapie néoadjuvante est une alternative communément acceptée pour la prise en charge de ces patientes, avant la réalisation d'une chirurgie de cytoréduction dite intervalaire. Le nombre de cycles de chimiothérapie à administrer fait débat, et semble ne pas avoir d'impact significatif en termes de survie globale et de survie sans progression. Cependant, la morbidité opératoire est significativement diminuée par l'administration supplémentaire de cycles de chimiothérapie. L'étude CHRONO devrait permettre de répondre à cette question.

Il n'existe pas de consensus à ce sujet et la décision du nombre de cure doit s'effectuer au cas par cas selon les résultats de la réévaluation clinico-radiologique-chirurgicale dans des centres experts.

## Bibliographie

1. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* juill 2018;68(4):284-96.
2. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 1 oct 2018;29(Suppl 4):iv259.
3. Institut national du cancer - Mise à jour Mars 2021. *Epidémiologie des cancers.*
4. Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire Synthèse, novembre 2019..pdf.
5. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 22 déc 2016;2(1):16061.
6. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol.* févr 2007;31(2):161-9.
7. Kurman RJ, Shih I-M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* mars 2010;34(3):433-43.
8. Perets R, Wyant GA, Muto KW, Bijron JG, Poole BB, Chin KT, et al. Transformation of the fallopian tube secretory epithelium leads to high-grade serous ovarian cancer in Brca;Tp53;Pten models. *Cancer Cell.* 9 déc 2013;24(6):751-65.
9. Powell CB, Swisher EM, Cass I, McLennan J, Norquist B, Garcia RL, et al. Long term follow up of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with unsuspected neoplasia identified at risk reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol.* mai 2013;129(2):364-71.
10. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol.* avr 2016;2(4):482-90.
11. Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1 mai 2011;121(2):353-7.
12. Ketabi Z, Bartuma K, Bernstein I, Malander S, Grönberg H, Björck E, et al. Ovarian cancer linked to Lynch syndrome typically presents as early-onset, non-serous epithelial tumors. *Gynecol Oncol.* 1 juin 2011;121(3):462-5.
13. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 20 nov

2013;31(33):4188-98.

14. Bassuk SS, Manson JE. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. *Ann Epidemiol.* mars 2015;25(3):193-200.
15. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, et al. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol.* 20 août 2016;34(24):2888-98.
16. Bottsford-Miller JN, Coleman RL, Sood AK. Resistance and escape from antiangiogenesis therapy: clinical implications and future strategies. *J Clin Oncol.* 10 nov 2012;30(32):4026-34.
17. Odunsi K. Immunotherapy in ovarian cancer. *Annals of Oncology.* nov 2017;28:viii1-7.
18. Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertil Steril.* juill 2014;102(1):192-198.e3.
19. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr.* oct 1975;42:101-4.
20. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 1 mars 2002;20(5):1248-59.
21. Colombo P-E, Mourregot A, Fabbro M, Gutowski M, Saint-Aubert B, Quenet F, et al. Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a monocentric study of 203 stage IIIC and IV patients. *Eur J Surg Oncol.* févr 2009;35(2):135-43.
22. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 15 mars 2009;115(6):1234-44.
23. Vincent L, Jankowski C, Ouldamer L, Ballester M, Bendifallah S, Bolze PA, et al. Prognostic factors of overall survival for patients with FIGO stage IIIc or IVa ovarian cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery: A multicenter cohort analysis from the FRANCOGYN study group. *Eur J Surg Oncol.* sept

2020;46(9):1689-96.

24. Pomel C. Cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Cancer Imaging*. 2007;7(1):210-5.

25. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med*. 9 mars 1995;332(10):629-34.

26. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer*. mai 2016;59:22-33.

27. Yang L, Zhang B, Xing G, Du J, Yang B, Yuan Q, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: A meta-analysis of peri-operative outcome. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186725.

28. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2 sept 2010;363(10):943-53.

29. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *JCO*. 1 oct 2016;34(28):3460-73.

30. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 18 juill 2015;386(9990):249-57.

31. Onda T, Satoh T, Ogawa G, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur J Cancer*. mai 2020;130:114-25.

32. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. déc 2006;103(3):1070-6.

33. Akladios C, Baldauf J-J, Marchal F, Hummel M, Rebstock L-E, Kurtz J-E, et al. Does



- the Number of Neoadjuvant Chemotherapy Cycles before Interval Debulking Surgery Influence Survival in Advanced Ovarian Cancer? *Oncology*. 2016;91(6):331-40.
34. Stoeckle E, Boubli B, Floquet A, Brouste V, Sire M, Croce S, et al. Optimal timing of interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: yet to be defined? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. déc 2011;159(2):407-12.
35. Rauh-Hain JA, Melamed A, Wright A, Gockley A, Clemmer JT, Schorge JO, et al. Overall Survival Following Neoadjuvant Chemotherapy vs Primary Cytoreductive Surgery in Women With Epithelial Ovarian Cancer: Analysis of the National Cancer Database. *JAMA Oncol*. 1 janv 2017;3(1):76-82.
36. Chiva L, Lapuente F, Castellanos T, Alonso S, Gonzalez-Martin A. What Should We Expect After a Complete Cytoreduction at the Time of Interval or Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer? *Ann Surg Oncol*. mai 2016;23(5):1666-73.
37. Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire Synthèse, novembre 2019.
38. Plett H, Filippova OT, Garbi A, Kommoss S, Rosendahl M, Langstraat C, et al. Role of delayed interval debulking for persistent residual disease after more than 5 cycles of chemotherapy for primary advanced ovarian cancer. An international multicenter study. *Gynecol Oncol*. nov 2020;159(2):434-41.
39. Coldman AJ, Goldie JH. Impact of dose-intense chemotherapy on the development of permanent drug resistance. *Semin Oncol*. déc 1987;14(4 Suppl 4):29-33.
40. Sokolenko AP, Savonevich EL, Ivantsov AO, Raskin GA, Kuligina ES, Gorodnova TV, et al. Rapid selection of BRCA1-proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers. *Cancer Lett*. 1 juill 2017;397:127-32.
41. Bogani G, Matteucci L, Tamberi S, Arcangeli V, Ditto A, Maltese G, et al. The Impact of Number of Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy on Survival of Patients Undergoing Interval Debulking Surgery for Stage IIIC-IV Unresectable Ovarian Cancer: Results From a Multi-Institutional Study. *Int J Gynecol Cancer*. nov 2017;27(9):1856-62.
42. Petrillo M, Zannoni GF, Tortorella L, Pedone Anchora L, Salutari V, Ercoli A, et al. Prognostic role and predictors of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary unresectable ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. déc 2014;211(6):632.e1-8.
43. Dutta T, Sharma H, Kumar L, Dinda AK, Kumar S, Bhatla N, et al. Neoadjuvant chemotherapy for epithelial ovarian cancer--role of apoptosis. *Cancer Chemother Pharmacol*. oct 2005;56(4):427-35.

44. da Costa Miranda V, de Souza Fêde ÂB, Dos Anjos CH, da Silva JR, Sanchez FB, da Silva Bessa LR, et al. Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: Safety and effectiveness. *Gynecol Oncol.* févr 2014;132(2):287-91.
45. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med.* 28 févr 2019;380(9):822-32.
46. Jean Marc Classe. CHRONO - Retarded Surgery Following Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer - ARCAGY/ GINECO GROUP - NCT03579394.
47. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2007;197(6):676.e1-7.

# Annexes

## Annexe 1 - Classification FIGO

CLASSIFICATION FIGO (FÉDÉRATION INTERNATIONALE DE GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE) 2014 <sup>3</sup> ET CORRESPONDANCES AVEC LA CLASSIFICATION TNM/AJCC DU CANCER DE L'OVAIRE, DE LA TROMPE OU PÉRITONÉAL PRIMITIF, 2017 (8 <sup>E</sup> ÉDITION)		
STADES FIGO	TNM	DESCRIPTION
<b>Stade I</b>	<b>T1</b>	■ <b>Tumeur limitée aux ovaires (un ou les 2) ou à 1 ou 2 trompes de Fallope</b>
Stade IA	T1a	■ Tumeur limitée à un seul ovaire; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ou de la trompe; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
Stade IB	T1b	■ Tumeur limitée aux 2 ovaires ou aux 2 trompes de Fallope; capsules intactes, sans tumeur à la surface des ovaires ou des trompes; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
Stade IC	T1c	■ Tumeur limitée à 1 ou 2 ovaires ou trompes de Fallope avec au moins l'un des éléments suivants :
Stade IC1	T1c1	■ Rupture chirurgicale
Stade IC2	T1c2	■ Rupture capsulaire préopératoire ou tumeur à la surface de l'ovaire ou de la trompe
Stade IC3	T1c3	■ Cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
<b>Stade II</b>	<b>T2</b>	■ <b>Tumeur concernant un ou 2 ovaires ou trompes de Fallope avec extension pelvienne ou cancer péritonéal primitif</b>
Stade IIA	T2a	■ Extension et/ou greffe utérine et/ou tubaire et/ou ovarienne
Stade IIB	T2b	■ Extension à d'autres organes pelviens, incluant le côlon sigmoïde et le rectum
<b>Stade III<sup>a</sup></b>	<b>T3 et/ou N1</b>	■ <b>Tumeur concernant un ou 2 ovaires ou trompes de Fallope ou cancer péritonéal primitif avec diffusion cytologiquement ou histologiquement confirmée au péritoine en dehors du pelvis et/ou adénopathies métastatiques rétropéritonéales</b>
Stade IIIA1	N1	■ Adénopathies métastatiques rétropéritonéales uniquement
Stade IIIA1i	N1a	■ Adénopathies métastatiques ≤ 10 mm dans leur plus grande dimension
Stade IIIA1ii	N1b	■ Adénopathies métastatiques > 10 mm dans leur plus grande dimension
Stade IIIA2	T3a N0/N1	■ Envahissement péritonéal extrapelvien (au-dessus du pelvis) microscopique avec ou sans adénopathies rétropéritonéales, incluant l'envahissement des intestins
Stade IIIB	T3b N0/N1	■ Métastases péritonéales macroscopiques au-delà du pelvis ≤ 2 cm dans leur plus grande dimension, incluant l'envahissement des intestins en dehors du pelvis avec ou sans adénopathies rétropéritonéales
Stade IIIC	T3c N0/N1	■ Métastases péritonéales au-delà du pelvis > 2 cm dans leur plus grande dimension et/ou adénopathies métastatiques rétropéritonéales (incluant l'extension de la tumeur à la capsule du foie et de la rate sans envahissement parenchymateux d'autres organes)
<b>Stade IV</b>	<b>M1</b>	■ <b>Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales)</b>
Stade IVA	M1a	■ Epanchement pleural avec cytologie positive
Stade IVB	M1b <sup>b</sup>	■ Métastases parenchymateuses et métastases aux organes extra-abdominaux (incluant les adénopathies inguinales et les adénopathies en dehors de la cavité abdominale)

a Métastase à la capsule du foie : T3 / stade III ; b Métastase au parenchyme du foie : M1 / stade IV

### Catégories de Makar

Catégorie 1	Tumeur localisée au pelvis Peu ou pas d'ascite Pas de nécessité de résection digestive
Catégorie 2	Tumeur localisée au pelvis Peu ou pas d'ascite Une résection digestive est nécessaire
Catégorie 3	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique Peu ou pas d'ascite Pas de nécessité de résection digestive
Catégorie 4	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique Peu ou pas d'ascite Une résection digestive est nécessaire
Catégorie 5	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique, Ascite abondante ou présence de miliaire sur le mésentère. Nécessité de plusieurs résections digestives

### Score de Fagotti

Paramètres	Score
Gâteau épiploïque	0 : localisation isolée ou 2 : infiltration diffuse allant à la grande courbure de l'estomac
Carcinose péritonéale	0 : carcinose atteignant des territoires limités (gouttière paracolique ou péritoine pelvien résecables chirurgicalement par péritonectomie) ou 2 : infiltration péritonéale massive NON RÉSECABLE ou distribution miliaire
Carcinose diaphragmatique	0 : tous les autres cas ou 2 : infiltration large ou nodules confluents infiltrant la majeure partie de la surface diaphragmatique
Rétraction mésentérique	0 : absence de rétraction mésentérique ou 2 : rétraction mésentérique
Infiltration du tube digestif	0 : tous les autres cas ou 2 : une résection digestive est envisagée
Infiltration de l'estomac	0 : tous les autres cas ou 2 : nodules infiltrant l'estomac et/ou rate/et/ou petit épiploon
Métastases hépatiques	0 : tous les autres cas ou 2 : toute lésion de surface > 2 cm

### Annexe 3 – Classification de Clavien-Dindo

**Tableau 1 :** Classification des complications chirurgicales selon Dindo-Clavien (9)

<b>GRADE</b>	<b>DÉFINITION</b>
Grade I	Toute modification par rapport aux suites postopératoires normale hors traitement pharmacologique ou intervention
Grade II	Toute modification par rapport aux suites opératoires normales nécessitant un traitement pharmacologique (hors grade I)
Grade IIIa	Recours à un traitement interventionnel sous anesthésie locale
Grade IIIb	Recours à un traitement interventionnel sous anesthésie générale
Grade IVa	Défaillance d'un seul organe nécessitant une prise en charge en réanimation
Grade IVb	Défaillance mutli-organes nécessitant une prise en charge en réanimation
Grade V	Décès

# Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. ”

**THÈSE SOUTENUE PAR** : Maureen COHEN BACRY

**TITRE** : PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DU CANCER DE L'OVAIRE DE STADE AVANCE APRES CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE – ETUDE RETROSPECTIVE COMPARANT LA PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE APRES 3 CYCLES OU PLUS

**CONCLUSION** : Le cancer de l'ovaire est dans 75% des cas diagnostiqué à un stade tardif. La chirurgie de cytoréduction est une chirurgie lourde et invasive, et n'est pas toujours réalisable en première intention du fait de l'état général des patientes ou de l'étendue de la maladie. La chimiothérapie néoadjuvante est une alternative communément acceptée pour la prise en charge de ces patientes, avant la réalisation d'une chirurgie de cytoréduction dite intervallaire. Le nombre de cycles de chimiothérapie à administrer fait débat, et semble ne pas avoir d'impact significatif en termes de survie globale et de survie sans progression. Cependant, la morbidité opératoire est significativement diminuée par l'administration supplémentaire de cycles de chimiothérapie. Il n'existe pas de consensus à ce sujet et la décision du nombre de cure doit s'effectuer au cas par cas selon les résultats de de la réévaluation clinico-radiologique-chirurgicale dans des centres experts. Dans l'avenir, l'étude CHRONO devrait permettre de répondre à cette question.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER Grenoble, le : 24/09/2021

LE DOYEN

Pr. Patrice MORAND

  
Pour le Président  
et par délégation  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Didier Riethmuller

